

⑬ 日本国特許庁 (JP)
⑭ 公開特許公報 (A)

⑮ 特許出願公開
昭55-115878

⑯ Int. Cl.³
C 07 D 303/48
// A 61 K 31/335

識別記号
A E D

庁内整理番号
7043-4C

⑰ 公開 昭和55年(1980)9月6日
発明の数 1
審査請求 未請求
(全 10 頁)

⑱ エポキシコハク酸誘導体

⑲ 特 願 昭54-22365

⑳ 出 願 昭54(1979)2月27日

㉑ 発 明 者 玉井正晴
東京都豊島区高田3丁目24番1
号大正製薬株式会社内

㉒ 発 明 者 安達孝
東京都豊島区高田3丁目24番1
号大正製薬株式会社内

㉓ 発 明 者 森本繁夫
東京都豊島区高田3丁目24番1
号大正製薬株式会社内

㉔ 発 明 者 小熊清司
東京都豊島区高田3丁目24番1
号大正製薬株式会社内

㉕ 発 明 者 花田和紀
東京都豊島区高田3丁目24番1
号大正製薬株式会社内

㉖ 発 明 者 大村貞文
東京都豊島区高田3丁目24番1
号大正製薬株式会社内

㉗ 出 願 人 大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3丁目24番1
号

㉘ 代 理 人 弁理士 北川富造

明 細 書

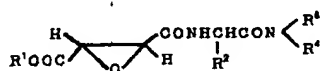
1. 発明の名称

エポキシコハク酸誘導体

2. 特許請求の範囲

(1)

一般式



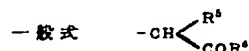
〔式中、

R¹は水素原子、アルカリ金属原子、炭素原子数1～2のアルキル基、炭素原子数5～6のシクロアルキル基またはベンジル基を示し、

R²は炭素原子数3～4のアルキル基またはベンジル基を示す。

R³は水素原子またはメチル基を示し、

R⁴は炭素原子数1～10のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、炭素原子数3～6のシクロアルキル基または



(式中、

R⁵は「ヒドロキシル基、メチルメルカプト基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、インドリル基、保護されていることのある「カルボキシル基、アミノ基、グアニジノ基」のいずれかで置換されていることのある炭素原子数1～4のアルキル基または水素原子を示す。

R⁶はヒドロキシル基、炭素原子数1～2のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基を示す。)を示すか、

または R⁵と R⁶はこれらが結合する窒素原子と共に保護されているカルボキシル基で置換されていることのある5～6員の複素環を示す。)で表わされるエポキシコハク酸誘導体。

3. 発明の詳細な説明

本発明はエポキシコハク酸誘導体に関し、更に詳しくはテオール基がその活性の発現に関与

する蛋白分解酵素の活性を阻害するトランス-エポキシコハク酸誘導体に関する。

本発明者らは、種々研究の結果、トランス-エポキシコハク酸誘導体はチオール基がその活性の発現に關与する蛋白分解酵素の活性を強力に阻害し、しかもその毒性が極めて低いことを見出して本発明を完成した。

本発明の目的化合物は、



(式中、

R¹は水素原子、アルカリ金属原子、炭素原子数1～2のアルキル基、炭素原子数5～6のシクロアルキル基またはベンジル基を示し、

R²は炭素原子数3～4のアルキル基またはベンジル基を示す。

R³は水素原子またはメチル基を示し、

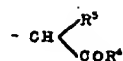
R⁴は炭素原子数1～10のアルキル基、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、炭素原子数

- 3 -

5～6のシクロアルキル基

または

一般式



(式中、

R⁵は「ヒドロキシル基、メチルメルカプト基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、インドリル基、保護されていることのある「カルボキシル基、アミノ基、グアニジノ基」」のいずれかで置換されていることのある炭素原子数1～4のアルキル基または水素原子を示す。

R⁶はヒドロキシル基、炭素原子数1～2のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基を示す。)を示すか、

またはR⁵とR⁶はこれらが結合する窒素原子と共に保護されているカルボキシル基で置換されていることのある5～6員の複素環を示す。]

で表わされるエポキシコハク酸誘導体〔以下化合物(I)と略称する。〕であり、全てトランス体

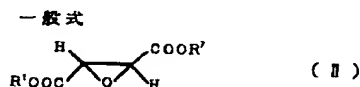
- 4 -

である。

ここで保護基とはアミノ酸化学の分野で常用の保護基を意味し、たとえばカルボベンゾキシル基、メチルベンジルオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、トシル基、ベンジル基、メチル基、エチル基、アセチル基、ホルミル基、ニトロ基などからなる群から適宜選ばれる。

化合物(I)は例えば次の方法で製造することができる。

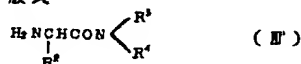
即ち、



(式中、R¹は前記と同義であり、R²は水素原子またはアルカリ金属原子を示す。)で表わされるエポキシコハク酸モノエステル〔以下化合物(II)と略称する。〕をオキサリルクロリド、チオニルクロリド等のハロゲン化剤でその酸塩化物とし、これを

- 5 -

一般式



(式中、R³、R⁵、R⁶は前記と同義である。)で表わされる化合物〔以下化合物(III)と略称する。〕とトリエチルアミン、ピリジン、メチルモルフォリン等の塩基とを共存させた溶液に氷冷攪拌下滴下して反応させ、化合物(I)を得ることができる。

化合物(III)が酸付加塩である場合には、水酸化アルカリ、トリエチルアミン、ピリジン、メチルモルフォリン等の塩基で酸を除去してから反応させるか、これ等の塩基を共存させて反応させる。

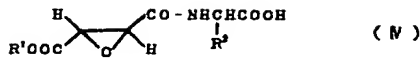
R²が水素原子である化合物(II)をN、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチル-アミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤の存在下化合物(II)と反応させて化合物(I)を得ることもできる。

この際、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物を共存させることが望ましい。

- 6 -

又、別法として、

一般式



(式中、 R' 、 R^2 は前記と同義である。)で表わされる化合物と

一般式



(式中、 R^3 、 R^4 は前記と同義である。)で表わされる化合物とを H 、 N -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-5-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(以下、 W.B.O. と略称する。)等の縮合剤の存在下反応させて化合物(I)を得ることもできる。この場合、 N -ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の N -ヒドロキシ化合物を共存させることが望ましい。

エステルタイプの化合物(I)は、適当なアルコールに溶解後、触媒量の硫酸、アルカリ金属、アル

カリ金属アルコラートまたは水酸化アルカリ等を加えてエステル交換して異なるタイプの新たな化合物(I)を得ることもできる。

R' が水素原子またはアルカリ金属でない化合物(I)を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリで加水分解し、状況に応じてエタノール、アセトン、エチルエーテル、石油エーテル等の有機溶媒を加えて沈殿させることにより、 R' がアルカリ金属原子である化合物(I)を得ることもできる。

これを更に硫酸等で酸性にした後、酢酸エチル、エーテルまたはベンゼン等の適当な有機溶媒で抽出し、 R' が水素原子である化合物(I)を得ることもできる。

カルボベンゾキシル基もしくはニトロ基で保護されたアミノ基またはベンジル基で保護されたカルボキシル基を有する化合物(I)はパラジウム炭素またはパラジウム黒を用いて接触還元することによりその保護基を除去することができる。

本発明の目的化合物である化合物(I)はトリブシ

-7-

-8-

ンで代表されるセリン蛋白分解酵素及びペプシンで代表される酸性蛋白分解酵素のカゼイン分解活性を阻害することなくチオール基がその活性の発現に関与すると考えられているババイン、フィシン、プロメリン、プロメライン、カテブシンB等の蛋白分解酵素の活性を特異的に強力に阻害し、更に筋肉のカルシウム依存性中性チオールプロテアーゼの活性を抑制し、血管透過性亢進がなく、しかも毒性が極めて低い。

化合物(I)が前記の酵素の活性を強力に阻害することを明らかにする試験例と化合物(I)の製造例を示す実施例を次に挙げて、本発明を具体的に説明する。

試験例

20ミリモル濃度のエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム溶液で40ミリモル濃度となるように調整したシステイン溶液(pH 6.8)0.25mlと化合物(I)の「水溶液か10%ジメチルスルホキシド水溶液」0.25mlとをババイン水溶液(80pg/ml、

シグマ社製 2回結晶標品)0.5mlに加えて、40℃に15分間加熱した後、基質として40℃に予温した1%ミルクカゼイン溶液〔33ミリモル濃度リン酸緩衝液(pH 6.8)〕5mlを加え、更に40℃に10分間加熱して反応させた後、440ミリモル濃度のトリクロル酢酸溶液5mlを加えて反応を停止させ伊過した。

その伊液について280nmに於ける吸光度Aを測定し、同時に対照として化合物(I)の代りに「水または10%ジメチルスルホキシド水溶液」だけを用いて吸光度Bを測定し、阻害活性率を $\frac{(B-A)}{B} \times 100$ により算出した。

この方法により50%の活性阻害率を示す物質の量をID₅₀(μg)とし、これを第1表に示す。

-9-

-10-

第 1 表 ID₅₀ 値 (p p)

化合物底	ID ₅₀	化合物底	ID ₅₀	化合物底	ID ₅₀
1	0.459	17	0.255	33	0.255
2	0.227	18	0.207	34	0.298
3	1.10	19	0.123	35	0.212
4	0.417	20	0.255	36	0.595
5	0.284	21	0.169	37	2.50
6	0.410	22	0.28	38	0.305
7	0.410	23	0.221	39	0.408
8	0.446	24	0.219	40	0.481
9	0.315	25	0.223	41	0.272
10	0.510	26	0.139	42	0.595
11	0.184	27	0.216	43	0.195
12	0.260	28	0.156	44	0.250
13	0.255	29	0.350	45	0.236
14	0.187	30	0.391	46	0.105
15	0.112	31	0.375	47	0.260
16	0.123	32	0.227	48	0.215

註)

後記実施例において製造された化合物にその実施例の番号と同じ番号を付して化合物底とした。

-11-

シル]シクロヘキシルアミン 0.97 g を得た。

m. p. 168 ~ 169 °C

実施例 2

実施例 1 と同様にして、

N-(DL-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシン 1.0 g と n-デシルアミン 0.69 g より粘稠油状の N-[N'-(DL-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]-n-デシルアミン 1.0 g を得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 3270 (アミン), 1750 (エステル), 1655, 1560 (アミド), 897 (エポキシ)

NMR (60 MHz, CDCl₃)

δ = 0.92 (d, J=5 Hz, 6H), 1.25 (b. s., 22H), 1.6 (b. s., 3H), 3.18 (m, 2H), 3.42 (d, J=2 Hz, 0.5H), 3.48 (d, J=2 Hz, 0.5H), 3.63 (d, J=2 Hz, 1H), 4.19 (q, J=7 Hz, 2H), 4.0~4.7 (m, 1H), 6.2~6.6 (br., 1H), 6.6~7.1

-13-

特開 55-115878(4)

実施例 1

N-(DL-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシン 1.09 g, ヘキシルアミン 0.43 g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.60 g と N-メチルモルフォリン 0.44 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、W.B.C. 塩酸塩 0.64 g を氷冷撹拌下徐々に加え、温度をそのままに保って 2 時間撹拌し、更に室温で 1 時間撹拌した。この液を濃縮し、得られた残渣に水 80 ml と酢酸エチル 80 ml を加えて振盪し、酢酸エチル層を取った。

水層を酢酸エチルで更に 2 回抽出し、この抽出液を前記の酢酸エチル層に合し、10% 塩酸水、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウム上で乾燥し濃縮した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=40:1)で精製し、クロロホルム-エチルエーテルより結晶化して、N-[N'-(DL-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイ

-12-

(br., 1H)

Mass m/e = 412 (M⁺)

実施例 3

実施例 1 と同様にして、N-(DL-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシン 1.09 g とピロリジン 0.31 g より油状の N-[N'-(DL-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]-ピロリジン 0.89 g を得た。

IR_{max}^{neat} (cm⁻¹): 3250 (アミン), 1740 (エステル), 1680, 1620, 1540 (アミド), 895 (エポキシ)

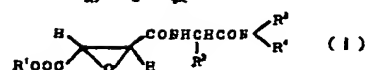
NMR (60 MHz, CDCl₃)

δ = 0.94 (d, J=5 Hz, 3H), 0.96 (d, J=5 Hz, 3H), 1.28 (t, J=7 Hz, 3H), 1.20~2.40 (m, 7H), 3.10~3.60 (m, 5H), 3.69 (d, J=2 Hz, 1H), 4.20 (q, J=7 Hz, 2H), 4.50~5.00 (m, 1H), 6.80~7.50 (br., 1H)

Mass m/e = 326 (M⁺)

-14-

第 2 表



実施例	R ¹	R ²	-N< $\begin{smallmatrix} R^3 \\ R^4 \end{smallmatrix}$	m.p. (°C)
5	CH ₃ CH ₂ -	$\begin{smallmatrix} OH \\ CH_2 \end{smallmatrix} > OHCH_2-$	-NH-	148 ~ 149
6	"	"	-NH-	144.5 ~ 147.5
7	"	"	-NHCH ₂ CH ₂ CH< $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	108 ~ 110
8	"	"	-NHCH ₂ CH ₂ -	131 ~ 132
9	"	"	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	122 ~ 124

実施例 4

実施例 1 と同様にして、N-(DL-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル 1.09 g とピペリジン 0.37 g より油状の N-[N'-(DL-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]ピペリジン 0.7 g を得た。

IR_{max}^{NaCl}(cm⁻¹): 3250(アミン), 1755(エステル), 1620, 1540(アミド), 895(エボキシ)

NMR (60MHz, CDCl₃)

δ = 0.93(t, J=5Hz, 6H), 1.29(t, J=7Hz, 3H), 1.60(b.s., 9H), 3.45(b.s., 4H), 4.17(q, J=7Hz, 2H), 4.65~5.2(m, 1H), 4.8~7.4(br., 1H)

Mass m/e = 340 (M⁺)

実施例 5 ~ 9

実施例 1 と同様にして、それぞれ該当する出発原料より第 2 表に示す化合物(I)を得た。

-15-

実施例 10

DL-トランス-ベンジルヒドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート 0.36 g, N-L-ロイシル-N-メチルアニリン 0.35 g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.25 g と N-メチルモルフォリン 0.17 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、W.B.O.塩酸塩 0.33 g を氷浴中で徐々に加え、温度はそのままと保って 2 時間

-16-

撹拌し、更に室温で 1 時間撹拌した。この液を濃縮してテトラヒドロフランを逐次除去し、得られた残物を水 50 ml に懸濁し、酢酸エチル 50 ml で 3 回抽出した。

この抽出液を合し、5%塩酸水、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥、濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=40:1)で精製し、油状の N-[N'-(DL-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]-N-メチルアニリン 0.57 g を得た。

IR_{max}^{NaCl}(cm⁻¹): 3265(アミン), 1755(エステル), 1650, 1550(アミド), 895(エボキシ)

NMR (60MHz, CDCl₃)

δ = 0.38(d, J=5Hz, 3H), 0.70(d, J=5Hz, 3H), 1.10~1.80(m, 3H), 3.16(d, J=2Hz, 0.5H), 3.18(s, 3H), 3.42(d, J=2Hz, 0.5H), 3.58(d, J=2Hz, 1H), 4.20~4.80(m, 1H), 4.95(s, 1H), 5.08(s, 1H), 6.40~6.90(br., 1H),

-17-

6.90~7.70(m, 10H)

Mass m/e = 424 (M⁺)

実施例 11

実施例 10 と同様にして DL-トランス-ベンジルヒドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート 1.4 g と N-L-ロイシルジメチルアミン 0.99 g より油状の N-[N'-(DL-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]ジメチルアミン 1.68 g を得た。

IR_{max}^{NaCl}(cm⁻¹): 3260(アミン), 1755(エステル), 1690, 1630, 1540(アミド), 895(エボキシ)

NMR (60MHz, CDCl₃)

δ = 0.92(d, J=5Hz, 3H), 0.99(d, J=5Hz, 3H), 1.10~1.80(m, 3H), 2.90(s, 3H), 3.04(s, 3H), 3.49(d, J=2Hz, 0.5H), 3.56(d, J=2Hz, 0.5H), 3.66(d, J=2Hz, 1H), 4.70~5.00(m, 1H), 5.14(s, 2H), 6.50~7.10(br., 1H), 7.27

-18-

(0.5H)

Mass $m/e = 362 (M^+)$

実施例 12

実施例 10 と同様にして DL-トランス-ベンジルヒドロゲンオキシラン-2,5-ジカルボキシレート 2.2 g と N-L-イソロイシル-N-メチルベンジルアミン 2.5 g より油状の N-[N'-(DL-3-トランス-ベンジロキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-イソロイシル]-N-メチルベンジルアミン 2.8 g を得た。

IR ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 3255 (アミン), 1750 (エステル), 1685, 1650, 1535 (アミド), 897 (エポキシ).

NMR (60MHz, $CDCl_3$)

$\delta = 0.89$ (b.s., 6H), 1.0~2.0 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.47 (d, $J=2$ Hz, 0.5H), 3.52 (d, $J=2$ Hz, 0.5H), 3.68 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.1~4.95 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 6.5~7.4 (m, 11H)

Mass $m/e = 438 (M^+)$

-19-

0.2 g とシクロペンチルアルコール 1 ml より N-[N'-(DL-3-トランス-シクロペンチルオキシカルボニル)-L-ロイシル]シクロペンチルアミン 0.15 g を得た。

m.p. 158~160°C

実施例 13

N-[N'-(DL-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]イソプロピルアミン 0.34 g をエタノール 5 ml に溶解し、氷冷攪拌下水酸化カリウム 0.056 g のエタノール溶液 2 ml を加えた。氷冷下 2 時間攪拌後、これにエチルエーテル 50 ml を加えて生じた固体を濾取し、N-[N'-(DL-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]イソプロピルアミンカリウム塩 0.23 g を得た。

m.p. 174~175°C (分解)

実施例 14

実施例 15 と同様にして N-[N'-(DL-3-ト

-21-

特開55-115878(6)

実施例 15

N-[N'-(DL-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]シクロヘキシルアミン 0.2 g をシクロヘキシルアルコール 1 ml とベンゼン 5 ml の混液中に溶解し、濃硫酸 1 滴を加え、15 時間還流した。還流後、この液にベンゼン 50 ml を加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄して濃縮し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:アセトン=70:1)で精製し、クロロホルム-エチルエーテルより結晶化し、N-[N'-(DL-3-トランス-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]シクロヘキシルアミン 0.16 g を得た。

m.p. 185.5~186.5°C

実施例 16

実施例 15 と同様にして、N-[N'-(DL-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]シクロペンチルアミン

-20-

ンス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]フェネチルアミン 0.37 g と水酸化カリウム 0.056 g より N-[N'-(DL-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル]フェネチルアミンカリウム塩 0.23 g を得た。

m.p. 163~165°C (分解)

実施例 17

L-ロイシル-L-ロイシンベンジルエステル 1.5 g とトリエチルアミン 0.55 g のベンゼン溶液 50 ml にエポキシコハク酸モノベンジルエステルクロリド 1.2 g のベンゼン溶液 20 ml を氷冷攪拌下 50 分間で滴下し、氷冷下 2 時間攪拌後更に室温で 1 時間攪拌した。生じた沈澱を濾別後 5 倍塩酸水、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後濃縮乾燥した。

得られた残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)で精製し、エチルエーテル-石油エーテルより結晶

-22-

化し、N-(DL-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-L-ロイシンベンジルエステル1.8gを得た。

m.p. 91~93℃

実施例18

実施例17と同様にL-フェニルアラニル-L-フェニルアラニンメチルエステル0.46gとエボキシコハク酸モノエチルエステルクロリド0.26gよりN-(DL-3-トランス-エトキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-フェニルアラニル-L-フェニルアラニンメチルエステル0.27gを得た。

m.p. 142~145℃

実施例19

実施例17と同様にL-ロイシル-L-プロリンメチルエステル1.3gとエボキシコハク酸モノベンジルエステルクロリド1.4gより油状のN-(DL-3-トランス-ベンジルオキシカルボニル

-23-

更に室温で2時間攪拌した。次にこの液を減圧濃縮してテトラヒドロフランを殆ど除いた後、これに水80mlを加え、酢酸エチルエステル80mlで2回抽出した。この酢酸エチル抽出液を合し、5%塩酸水、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後濃縮乾燥した。

得られた残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (クロロホルム:アセトン=70:1) で精製し、クロロホルム-エチルエーテルより結晶化し、N-(DL-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-L-グルタミン酸ジメチルエステル1.65gを得た。

m.p. 126~128℃

実施例21

実施例20と同様にDL-トランス-ベンジルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート1.3gとL-ロイシル-L-イソロイシンメチルエステル1.3gより油状のN-(DL-3-トラン

-25-

特開55-115878(7)

オキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-L-プロリンメチルエステル1.52gを得た。

IR_{max}^{NaCl}(cm⁻¹): 3500(アミン), 1750(エステル), 1690, 1630, 1550(アミド), 900(エボキシ)

NMR (60MHz, CDCl₃)

δ = 0.96(d, J=5Hz, 6H), 1.10~2.40(m, 7H), 3.30~3.90(m, 4H), 3.64(s, 3H), 4.10~4.90(m, 2H), 5.11(s, 2H), 6.30~7.00(br., 1H), 7.27(s, 5H)

Mass m/e = 446 (M⁺)

実施例20

DL-トランス-ベンジルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート1.5g, L-ロイシル-L-グルタミン酸ジメチルエステル1.75g, 1-ハイドロキシベンゾトリアゾール0.88gとN-メチルモルフォリン0.66gのテトラヒドロフラン溶液50mlに氷冷攪拌下W.B.C.塩酸塩1.24gを徐々に加えながら氷冷下1時間攪拌し、

-24-

S-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-L-イソロイシンメチルエステル2.2gを得た。

IR_{max}^{NaCl}(cm⁻¹): 3300(アミン), 1740(エステル), 1660, 1550(アミド), 900(エボキシ)

NMR (60MHz, CDCl₃)

δ = 0.92(b.s., 12H), 1.5~2.0(m, 6H), 3.45(d, J=2Hz, 0.5H), 3.49(d, J=2Hz, 0.5H), 3.65(d, J=2Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 4.2~4.7(m, 2H), 5.15(s, 2H), 6.3~6.7(br., 2H), 7.26(s, 5H)

Mass m/e = 462 (M⁺)

実施例22

実施例20と同様に、DL-トランス-ベンジルハイドロゲンオキシラン-2,3-ジカルボキシレート0.96gとD-ロイシル-L-ロイシンメチルエステル1.12gから粘稠油状のN-(DL-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキ

-26-

シラン-2-カルボニル)-D-ロイシル-L-ロイシノテラルエステル1.5gを得た。
 $IR_{max}^{KBr}(cm^{-1})$: 3260(アミン), 1740(エステル), 1670, 1645, 1555(アミド), 897(エポキシ)

$NMR(60MHz, ODCl_3)$
 $\delta = 0.91(d, J=5Hz, 12H), 1.2 \sim 2.0(m, 6H), 3.46(d, J=2Hz, 0.5H), 3.59(o, 3H), 3.60(d, J=2Hz, 0.5H), 3.66(d, J=2Hz, 1H), 4.20 \sim 4.90(m, 2H), 5.12(o, 2H), 6.30 \sim 6.70(br, 2H), 7.24(o, 5H)$
 $Mass\ m/e = 462(M^+)$

実施例 25

実施例 20 と同様にして、DL-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシシラン-2.5-ジカルボキシレート 0.95g と L-ロイシル-D-ロイシノテラルエステル 1.1g から粘稠油状の N-(DL-5-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-D-ロイシノテラル

-27-

特開55-115878(8)

イシノテラルエステル 1.5g を得た。

$IR_{max}^{KBr}(cm^{-1})$: 3270(アミン), 1740(エステル), 1670, 1645, 1545(アミド), 895(エポキシ)

$NMR(60MHz, ODCl_3)$
 $\delta = 0.90(d, J=5Hz, 6H), 1.30 \sim 1.90(m, 5H), 3.45(d, J=2Hz, 0.5H), 3.55 \sim 3.70(m, 1.5H), 3.62(o, 3H), 4.10 \sim 4.80(m, 2H), 5.12(o, 2H), 6.30 \sim 6.70(br, 2H), 7.22(o, 5H)$
 $Mass\ m/e = 462(M^+)$

実施例 24

実施例 23 で得られた N-(DL-5-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-D-ロイシノテラルエステル 0.5g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15cm x 40cm, クロロホルム)に付し、5gずつ試験管に分取して、シリカゲル-クロマトグラフィー(シリカゲル:クロロホルム:アセトン=40:1)で検出し、Rf値の高い化合物のフ

-28-

ラクションと低い化合物のフラクションに分離した。

CのRf値の高い化合物のフラクションを濃縮し、得られた残液をエチルエーテル-石油エーテルより結晶化して、N-(D-5-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-D-ロイシノテラルエステル 0.15g を得た。

m.p. 95~97°C, $[\alpha]_D^{25} = -51.1$ (C=1, エタノール)

実施例 25

実施例 24 でシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより得られた Rf 値の低い化合物のフラクションを濃縮し、得られた残液をエチルエーテル-石油エーテルより結晶化し、N-(L-5-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-D-ロイシノテラルエステル 0.14g を得た。

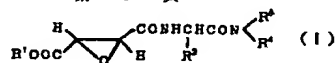
m.p. 72~75°C, $[\alpha]_D^{25} = +44.0$ (C=1, エタノール)

-29-

実施例 26~42

実施例 20 と同様にして、それぞれ該当する出発原料より第 3 表に示す化合物(I)を得た。

第 3 表



実施例	R ¹	R ²	-N< ^{R³} / _{R⁴}	m.p.(°C)
26	⊖-CH ₃ -	CH ₃ CHCH ₃ -	-Arg(NO ₂)-OCH ₃	184 ~ 185
27	"	"	-Met-OCH ₃	141 ~ 142
28	CH ₃ -	"	"	130 ~ 132
29	⊖-CH ₃ -	"	-Thr-OCH ₃	102 ~ 103
30	"	"	-Orn(α)-OCH ₃ -⊖	146 ~ 149
31	"	"	-Phe-OC ₂ H ₅	118 ~ 120
32	"	"	-Leu-OCH ₃	120 ~ 122
33	"	"(D体)	-Leu-OCH ₃ (D体)	106 ~ 108
34	"	"	-Leu-NH ₂	186 ~ 187
35	O ₂ H-	"	-Leu-N< ^{CH₃} / _{CH₃}	1025 ~ 1105
36	⊖-CH ₃ -	⊖-CH ₃ -	-Leu-OCH ₃	147 ~ 148
37	"	"	-Phe-OCH ₃	113 ~ 114

-30-

38	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$	$\text{CH}_3\text{>CH-}$	-Trp-OCH ₃	175 ~ 175
39	"	"	-Tyr-OCH ₃	115 ~ 115
40	"	"	-Gly-OCH ₃	1625 ~ 1685
41	"	"	-Val-OCH ₃	155 ~ 154
42	"	$\text{CH}_3\text{>CH-}$	-Ala-OCH ₃	192 ~ 195

(註)

上表で Arg(NO₂) は N^o-ニトロ-L-アルギニン残基, Met はメチオニン残基, Thr はスレオニン残基, Orn(s) は δ-カルゴベンゾキシ-L-オルニチン残基, Phe はフェニルアラニン残基, Leu はロイシン残基, Trp はトリプトファン残基, Tyr はチロシン残基, Gly はグリシン残基, Val はバリン残基, Ala はアラニン残基を示し、特に D 体と記したものの以外は全て L 体である。

実施例 4 3

実施例 2 6 で得られた N-(DL-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル N^o-ニトロ-L-アルギニン

-51-

ニル)-L-ロイシル-L-ロイシン 0.1 g を得た。

m.p. 187 ~ 188 °C

実施例 4 5

実施例 1 7 で得られた N-(DL-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-L-ロイシンベンジルエステル 0.5 g をエタノール 20 ml に溶解し、5 g パラジウム炭素 0.2 g を加えて弱い水素気流下 6 時間室温で攪拌した。

これを伊過した伊液を濃縮し、得られた残渣をエタノール-エチルエーテルより結晶化し、N-(DL-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-L-ロイシン 0.32 g を得た。

m.p. 121 ~ 123 °C

実施例 4 4

実施例 1 9 で得られた N-(DL-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボ

-52-

実施例 55-115878(9)

メチルエステル 0.1 g をメタノール 8 ml、酢酸 2 ml と水 1 ml の混液に溶解し、5 g パラジウム炭素 50 mg を加えて弱い水素気流下室温で 4 時間攪拌した。

これを伊過した伊液を濃縮し、セファデックス-LH 20 (メタノール) を用いてカラムクロマトグラフィーに付した後、更にメタノール-クロホルムより結晶化し、N-(DL-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-L-アルギニンメチルエステル 0.068 g を得た。

m.p. 160 ~ 165 °C (分解)

実施例 4 4

実施例 3 0 で得られた N-(DL-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-δ-カルゴベンゾキシ-L-オルニチンベンジルエステル 0.51 g を実施例 4 3 と同様に処理した後、水-アセトンより結晶化し、N-(DL-3-トランス-カルボキシオキシラ

-52-

ニル)-L-ロイシル-L-プロリンメチルエステル 0.21 g を実施例 4 5 と同様に処理し、得られた濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シロホルム:メタノール=20:1) で精製し、油状の N-(DL-3-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-L-プロリンメチルエステル 0.095 g を得た。

IR (KBr): 3250 (アミン), 1740 (エステル), 1620, 1560 (アミド), 900 (エポキシ)

NMR (60 MHz, CDCl₃)

δ = 0.96 (d, J=5 Hz, 6H), 1.20~2.60 (m, 7H), 3.40~3.90 (m, 4H), 3.68 (s, 5H), 4.10~5.00 (m, 2H), 7.60~8.00 (br., 1H), 8.80~9.30 (br., 1H)

実施例 4 7

実施例 4 6 と同様にして、実施例 2 0 で得られた N-(DL-3-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル

-54-

-L-グルタミン酸ジメチルエステル0.188gより油状のN-(DL-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-L-グルタミン酸ジメチルエステル0.1gを得た。

IR_{max}^{NaCl} (cm⁻¹): 3280 (アミン), 1730 (エステル), 1650, 1550 (アミド), 900 (エポキシ)

NMR (60MHz, CDCl₃)

δ = 0.92 (d, J=5Hz, 6H), 1.20~2.70 (m, 7H), 3.57 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.45~3.70 (m, 2H), 4.10~4.80 (m, 2H), 5.90~6.50 (m, 2H), 7.10~7.70 (br., 1H)

実施例48

実施例17で得られたN-(DL-5-トランス-ベンジルオキシカルボニルオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-L-ロイシンベンジルエステル0.54gをベンジルアルコールに溶解し、水酸化カリウム0.56gのベンジルアルコール溶液5mlを氷冷攪拌下滴下し、氷冷下2時間攪拌し

特開昭55-115878(10)

た。この液に石油エーテルを加えて生じた固体を採取し、これを5%塩酸水10%に溶解し、酢酸エチルエステル10%で2回抽出した。

この抽出液を合し、飽和食塩水で洗浄後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=4:1)で精製し、クロロホルム-n-ヘキサンより結晶化して、N-(DL-5-トランス-カルボキシオキシラン-2-カルボニル)-L-ロイシル-L-ロイシンベンジルエステル0.23gを得た。

m.p. 103~104℃

特許出願人 大正製薬株式会社
代理人 弁理士 北川 富造